

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 890488 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentsökan - Patent application **890488**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 35/78
A61K 9/00
A61K 9/70**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.02.1989**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.02.1989**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.08.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.02.1988 HU 426/88

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •EGIS Gyogyszergyár, 30-38., Kereszturi ut Budapest X, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Fekete, Pal, Hungary, UNKARI, (HU)

2 •Tombor, János, Hungary, UNKARI, (HU)

3 •Erdész, György, Hungary, UNKARI, (HU)

4 •Domokos, János, Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Seppo Laine Oy, PL 339, 00181 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Kasviuutetta sisältävät farmaseuttiset koostumukset ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Växtextrakt innehållande farmaceutiska preparat samt förfarande för framställning därav

Kasviuutetta sisältävät farmaseuttiset koostumukset ja menetelmä niiden valmistamiseksi

Keksinnön kohteena ovat uudet, transdermaalisesti (ihon kautta) absorboituvaa kasviuutetta sisältävät farmaseuttiset koostumukset. Edelleen keksinnön kohteena on menetelmä näiden koostumusten valmistamiseksi.

Keksinnön mukaiset koostumukset sisältävät kasviuutetta mahdollisesti yhdessä kantoaineen, etenkin polyetyleeniglykolin ja/tai propyleeniglykolin tai silikoniöljyn kanssa, jotka on laitettu pussiin, joka koostuu termoplastisesta polymeeristä, kuten polyolefiineista, polyvinyylilyhdisteistä ja niiden kopolymeereistä, polyamideista ja polykarbonaateista, tai selluloosapussiin, jolloin pussit päästävät läpi kasviuutetta ja ne on varustettu ihoon tarttuvalla laastarilla.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä kasviuute sekoitetaan mahdollisesti kantoaineen, etenkin polyetyleeniglykolin ja/tai propyleeniglykolin tai silikoniöljyn kanssa ja sitten se laitetaan pussiin, joka koostuu termoplastisesta polymeeristä, kuten polyolefiineista, polyvinyylilyhdisteistä ja niiden kopolymeereistä, polyamideista tai polykarbonaateista, tai selluloosapussiin, jolloin pussit päästävät läpi kasviuutteen ja ne on varustettu ihoon tarttuvalla laastarilla.

Keksinnön mukaiseen polymeeripussiin (tämän jälkeen lyhennettynä iholaastari) laitetaan seuraavia terapeuttisesti aktiivisia kasviuutteita (niiden farmakologisen vaikutuksen mukaisesti):

- diureetteja,
- analgeettisia aineita,
- antireumaattisia aineita,
- anti-inflammatorisia aineita, etenkin antiflebiittisiä aineita,

- sedatiivejä,
- antihypereemisiä aineita, joita voidaan käyttää kasvojen ruusuhoon hoitamiseksi,
- laihdutusaineita,
- yskänlääkkeitä,
- spamoslyyttisiä aineita,
- ihoa regeneroivia aineita,
- aineita, joita voidaan käyttää ekseeman (rohtuman), paineiden ja märkärakkuloiden hoitamiseksi,
- hypereemisiä aineita ja
- virkistäviä aineita.

Keksinnön mukainen iholaastari sisältää kasviuutteena minttu-, rosmariini-, tai salvia- tai kiinanpuuöljy- tai katajanmarja- tai laventeliöljy- tai maissi- (*Zea mays*) tai safloriöljy- (*Carthamus tinctorius*) tai helokkiöljy- (*Oenothera biennis*) uutetta uutekonsentraatin muodossa. Seuraavia kasviuutekonsentraatteja käytetään muina edullisina aktiivisina aineosina: sumakki- (*Cotinus coggyria*), valeriana-, humala-, valkosipuli-, melissa-, basilika-, kamomilla-, anis-, siankärsämä-, koiruoho- (*Artemisia absinthium*), inkivääri- ja eukalyptusöljyjä.

Keksinnön mukainen helokkiöljyä sisältävä koostumus on osoittautunut käyttökelpoiseksi myös hoidettaessa psoriasis-ta.

Synteettisiä aktiivisia aineosia sisältävien ihovalmisteiden valmistusta on esitetty useissa patenttijulkaisuissa. Eikiinnittyviä varastokerroksia on esitetty US-patenttijulkaisuissa 3,946,106, 3,992,518 ja 4,053,580, JP-hakemusjulkaisuissa 82-146,711 ja 83-11,136 samoin DE-hakemusjulkaisussa 3,319,468. Tunnettujen menetelmien mukaisesti valmistettujen valmisteiden yhteisenä piirteenä on niiden pitkään kestävä vaikutus, mutta ne eivät varmista aktiivisen aineosan vakioita vapautumisnopeutta.

Kiinnittyviä varastokerroksia on ehdotettu JP-hakemusjulkaisuissa 82-42,619, 82-59,977, 82-75,917, 82-107,155, 82-123,117, 82-125,753 ja 82-179,271. Näiden menetelmien mukaisesti valmistettujen valmisteiden hidastettu toiminta on myös varmistettu, mutta aktiivisen aineosan yhdenmukaista vapautumista ei voida saada aikaan. JP-patenttihakemuksissa 59-84,811, 59-84,813 ja 8174,733 samoin kuin NL-hakemusjulkaisussa 82,01,034 esitettyjen menetelmien mukaisesti aktiivisen aineosan hidastettu vaikutus ja yhdenmukainen vapautuminen koostumuksesta saadaan aikaan samanaikaisesti käyttämällä kerrosta, joka säätelee aktiivisen aineosan vapautumista. Kuitenkin näiden koostumusten vapautumista säätelevän polymeerin laatu tulisi valita aktiivisen aineosan luonteen mukaisesti.

Lääkekasviuutteiden ja vastaavasti niistä saatujen öljyjen terapeuttinen käyttö on tunnettua käsikirjoista. Lisäksi alla on esitetty muutamia muita viitejulkaisuja lääkekasviuutteiden terapeuttisesta käytöstä.

EP-patenttijulkaisun 0,085,579 [C.A. 99, 14612m (1983)] mukaisesti helokkiöljyä ja litiumsitraattia sisältävää voidetta voidaan käyttää tulehdusten, psoriaattisen kutinan ja ekseeman hoitamiseksi.

EP-patenttijulkaisun 0,087,863 [C.A. 99, 181492z (1983)] mukaisesti valmistetaan helokkiöljyä ja biotiiniä sisältävä kapseli, jota voidaan käyttää tulehdussairausten hoitamiseksi.

Berke-Meyenbergin [Deut. Parfum-Ztg. 27, 249 (1943); C.A. 37, 4855/8 (1943)] mukaisesti ihon verenkiertoa edistetään eteerisillä öljyillä, joita on läsnä koostumuksissa, joita voidaan käyttää maksan hoitamiseksi.

NL-hakemusjulkaisun 82,03,249 [C.A. 101, 60123f (1984)] mukaisesti lisäämällä 4 - 6 % diatsepamia saadaan aikaan

synergistinen vaikutus useiden lääkekasvien antireumaattiseen vaikutukseen. Kasveina on mainittu mm. piparminttu, humala, mesikkä ja vastaavat.

JP-hakemusjulkaisun 77-30,579 [C.A. 88, 11738q (1978)] mukaisesti piparminttuöljyä käytetään juomissa ja kosmetiikassa.

HU-patenttijulkaisussa 190,763 [C.A. 103, 177287v (1985)] kasviuutteista valmistetaan juomia. Mm. mainitaan nokkonen, minttu, katajanmarja, meirami, katkerojuuri, timjami, kiu-lukka, laventeli ja iibisruusu.

Kirjallisuudesta ei ole löydetty mitään tietoja ihon läpi absorboituvista kasviuutteista tai -konsentraateista, jotka on yhdistetty laastariin. Keksinnön mukainen kasviuutetta sisältävä koostumus, joka on yhdistetty dermaaliseen muotoon, saa aikaan seuraavat edut:

- Yrttiteet, joilla on epämiellyttävä haju ja jotka kuormittavat elimistöä liikaa, tulevat tarpeettomiksi.
- Aktiivisen aineosan pitoisuus on korkea ja se vapautuu hidas-tetusti. Siten voidaan saada aikaan paikallinen systeeminen vaikutus, jota ei voida saada aikaan muulla tavoin.
- Vaikeasti käsiteltävien kompressien (harsotaitosten) ja voiteiden käyttö on tarpeetonta.
- Koostumus voidaan toteuttaa ilman erityisiä investointeja ja sen luonteen johdosta sen pakkaus voidaan ratkaista vaikeuksitta päin vastoin kuin muiden koostumusten.

Keksintöä havainnollistetaan lähemmin seuraavilla ei-rajoit-tavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

0,85 g:aan lääkesalviaöljyä sekoitetaan 0,85 g rosmariiniöljyä ja 0,9 g minttuöljyä, sitten 2,0 g:aan tätä seosta sekoitetaan 16,71 g propyleeniglykolia. Sitten saatuun hieman kuultavaan nesteeseen sekoitetaan 1,25 g kolloidista piidioksidia, jolloin saadaan viskoosi, läpikuultava massa, joka täytetään sitten 0,5 g:n annoksina 10 cm²:n pusseihin, jotka on valmistettu toiselta puolelta kolmikerroksisesta alumiinikalvosta (60 µm polyetyleeninä, 12 µm alumiinia ja 20 µm polypropeeniä) ja toiselta puolelta eteenivinyyliasetaatikopolymeerilevystä eli -arkista (sisältää 8 - 10 % vinyyliasetaatia), sitten pussi suljetaan hitsaamalla.

Pussi asetetaan paikalleen siten, että sen eteenivinyyliasetaatik-kalvopinta on käsiteltävään kehon pintaan päin (s.o. reumaattisen kivun keskuksen päälle), ja kiinnitetään lääketarralaastarilla.

Esimerkki 2

0,8 g:aan katajanmarjaöljyä sekoitetaan 6,7 g nestemäistä polyoksietyleeninä (molekyylipaino = 300), sitten kirkkaaseen liuokseen lisätään 0,5 g kolloidista piidioksidia. Saatu viskoosi, läpikuultava massa täytetään 0,5 g:n annoksina 10 cm²:n pusseihin, jotka on valmistettu kolmikerroksisesta alumiinikalvosta ja eteenivinyyliasetaatikopolymeerilevystä (sisältää 27 - 30 % vinyyliasetaatia). Sitten pussit suljetaan ja asetetaan paikalleen siten, että niiden alumiinikalvopinta on lääketarralaastarin keskiosan päällä, joka ulottuu joka suunnassa vähintään 3 - 4 mm kalvon yli. Sitten pussin toinen pinta ja tarralaastarin ulkoneva osa peitetään silikonipintaaisella paperilla. Lopuksi näin saatu koostumus pakataan pussiin, joka on valmistettu yllä mainitusta kolmikerroksisesta alumiinikalvosta.

Käytettäessä silikonipaperi vedetään pois alumiinikalvopussista otetun koostumuksen päältä ja koostumus kiinnitetään

yläreiden tai lonkan alueelle.

Esimerkki 3

2,0 g:aan kiinanbalsamiöljyä sekoitetaan 16,6 g propyleeni-glykolia ja kirkkaaseen liuokseen lisätään 1,4 g kolloidista piidioksidia. Läpikuultava geelimäinen massa laitetaan 0,5 g:n annoksina läpimitaltaan 6 cm olevan kolmikerroksisen alumiinikalvon keskiosaan esimerkin 1 mukaisesti, peitetään läpimitaltaan 6 cm olevalla eteenivinyyliasetatti-kopoly-meerilevyllä (paksuus 100 µm, vinyyliasetattipitoisuus 18 - 20 %) ja nämä kaksi kalvoa, jotka sisältävät 0,5 g geeliä, hitsataan yhteen 10 cm²:n ympyrän kehää pitkin käyttämällä pyöröhitsauslaitetta. Saatu koostumus leikataan sen ulkokehää pitkin, kiinnitetään sopivan kokoisella tarralaastarilla ja peitetään kalvolla.

Koostumusta voidaan käyttää reumaattisten kipujen, päänsäryn ja hammassäryn hoitamiseksi.

Esimerkki 4

Geeliä, joka sisältää kiinanbalsamiöljyä esimerkin 3 mukaisesti, täytetään 0,25 g:n annoksina 5 cm²:n pussiin, joka on valmistettu kolmikerroksisesta alumiinikalvosta ja eteenivinyyliasetattilevystä. Tämän koostumuksen pienemmän koon ansiosta sitä voidaan käyttää edullisemmin päänsäryn ja hammassäryn hoitamiseksi.

Esimerkki 5

1,0 g:aan sumakkiöljyä sekoitetaan 8,3 g propyleeniglykolin ja polyetyleeniglykoli 400:n 1:1-seosta ja sitten seokseen lisätään 0,7 g kolloidista piidioksidia. Saatu geelimäinen massa täytetään 1,0 g:n annoksina esimerkin 3 mukaiseen 20 cm²:n pussiin.

Pussi laitetaan sitten eteenivinyyliasettaatti-pinnastaan jalan turvonneiden laskimoiden päälle ja kiinnitetään kehon pintaan lääketarralaastarilla.

Esimerkki 6

1,0 g:aan minttuöljyä sekoitetaan 1,0 g eukalyptusöljyä, 5 g glyserolia, 10 g propyleeniglykolia ja 5,0 g polyetyleeniglykolia ja sitten hieman kuultavaan nesteeseen lisätään 1,3 g kolloidista piidioksidia. Saatu viskoosi läpikuultava massa täytetään 0,5 g:n annoksina 10 cm²:n pussiin, joka koostuu toiselta puolelta polyeteenistä ja toiselta puolelta kolmikerroksisesta alumiinikalvosta.

Kiinnittämällä koostumus polyeteenisivulta kehon pintaan voidaan saada aikaan virkistävä vaikutus.

Esimerkki 7

1,0 g:aan muskattisalviaöljyä sekoitetaan 1,0 g rosmariiniöljyä, 1,0 g laventeliöljyä, 15 g propyleeniglykolia ja 15 g polyetyleeniglykolia, sitten liuokseen kastetaan 10 cm²:n kangassuikaleita, joiden paksuus on 1 mm. Kangassuikaleet kuivatetaan seulan päällä ja sitten ne hitsataan eteenivinyyliasettaatti-kopolymeerikalvojen väliin. Kun ne kiinnitetään kehon pintaan koostumuksella on virkistävä vaikutus.

Esimerkki 8

1,2 g kolloidista piidioksidia lisätään seokseen, jossa on 2,0 g mesikkäöljyä ja 18 g propyleeniglykolia. Saatu läpikuultava öljy täytetään 0,5 g:n annoksina 10 cm²:n pusseihin, jotka on valmistettu polypropeenilevystä ja kolmikerroksisesta alumiinikalvosta, sitten pussit hitsataan. Kun ne kiinnitetään kehoon polypropeenilevypinnasta, koostumuksella on sedatiivinen vaikutus.

Esimerkki 9

Seokseen, jossa on 1,5 g katajanmarjaöljyä, 0,5 g sennanlehtiutetta, 0,5 g tervaleppä uutetta ja 0,5 g raparperijuuriutetta, sekoitetaan 15 g propyleeniglykolia, 5 g glyserolia ja 10 g polyetyleeniglykolia 300, sitten lisätään 1,5 g kolloidista piidioksidia. Saatu geeli täytetään 0,25 g:n annoksina 5 cm²:n pusseihin, jotka on valmistettu eteenivinyyliasetatti-kopolymeerilevystä ja kolmikerroksisesta alumiinikalvosta.

Koostumuksella on laihduttava vaikutus, kun se kiinnitetään kehoon eteenivinyliasetatti-levysivulta.

Esimerkki 10

Toimitaan esimerkin 9 mukaisesti, mutta koostumukseen ei lisätä katajanmarjaöljyä.

Näin saadulla koostumuksella on laksatiivinen (ulostava) vaikutus.

Esimerkki 11

1 g kolloidista piidioksidia lisätään seokseen, jossa on 1 g makeaa fenkoliöljyä, 1 g meiramiöljyä ja 1 g rosmariiniöljyä 25 g:ssa polyetyleeniglykolia 300, sitten saatu geeli täytetään 0,5 g:n annoksina 10 cm²:n sellofaanipusseihin. Kun pussi kiinnitetään ihon pintaan lääketarralaastarilla, koostumuksella on ummetusta ehkäisevä vaikutus.

Esimerkki 12

1,2 g kolloidista piidioksidia lisätään seokseen, jossa on 1 g makeaa fenkoliöljyä, 1 g ruokafenkoliöljyä, 1 g anisöljyä ja 1 g minttuöljyä 24 g:ssa polyetyleeniglykolia 300. Saatu geeli täytetään 0,8 g:n annoksina 20 cm²:n pusseihin, jotka

on valmistettu polyvinyylidikloridilevystä, jonka paksuus on 50 m. Kun pussi on kiinnitetty kehoon lääketarralaastarilla, koostumus vaikuttaa ilmavaivoja vastaan.

Esimerkki 13

1,1 g kolloidista piidioksidia lisätään seokseen, jossa on 2 g katajanmarjaöljyä, 1 g laventeliöljyä ja 1 g rosmariiniöljyä 12 g:ssa propyleeniglykolia, 8 g:ssa glyserolia ja 8 g:ssa polyetyleeniglykolia 400. Saatu geeli täytetään 0,4 g:n annoksina 8 cm² pusseihin, jotka on valmistettu korkean tiheyden omaavasta polyeteenistä (HDPE), jonka paksuus on 0,03 mm. Kun pussi on kiinnitetty kehoon lääketarralaastarilla, koostumuksella on liikalihavuutta ehkäisevä vaikutus.

Esimerkki 14

1,5 g kolloidista piidioksidia lisätään seokseen, jossa on 1 g eukalyptusöljyä, 1 g laventeliöljyä, 1 g männynhavuöljyä ja 1 g iisoppiöljyä 25 g:ssa polyetyleeniglykolia 300. Saatu geeli täytetään 0,5 g:n annoksina 10 cm²:n pusseihin, jotka on valmistettu polyetyleeniglykolistä, jonka paksuus on 0,06 mm. Kun pussi on kiinnitetty kehoon tarralaastarilla, koostumuksella on hengitystä puhdistava vaikutus.

Esimerkki 15

1,0 g kolloidista piidioksidia lisätään seokseen, jossa on 1 g tilliöljyä, 1 g iisoppiöljyä, 1 g männynhavuöljyä ja 1 g eukalyptusöljyä 23 g:ssa propyleeniglykolia. 1,0 g:n annoksia täytetään 20 cm²:n pusseihin, jotka on valmistettu toiselta puolelta polyeteenistä, jonka paksuus on 60 µm, ja toiselta puolelta esimerkin 1 mukaisesta kolmikerroksisesta alumiinikalvosta. Koostumuksella on antiastmaattinen vaikutus.

Esimerkki 16

Seokseen, jossa on 2 g katajanmarjaöljyä, 2 g rosmariiniöljyä, 2 g laventeliöljyä ja 0,1 g krotoniöljyä, sekoitetaan 45 g polyetyleeniglykolia 400 käyttämällä pinta-aktiivisena aineena 2 g polyoksietyleenisorbitaanimononoleaattia (Tween 80). Sitten lisätään 2 g kolloidista piidioksidia ja saatu geeli täytetään 10 cm²:n pusseihin, jotka on valmistettu toiselta puolelta eteenivinyyliaetaatti-kopolymeeristä, jonka paksuus on 80 µm ja toiselta puolelta esimerkin 1 mukaisesta kolmikerroksisesta alumiinikalvosta. Seoksella on laihduttava vaikutus.

Esimerkki 17

Seokseen, jossa on 1 g ylang-ylang-öljyä, 1 g appelsiinin-kukkaöljyä, 1 g jasmiiniöljyä ja 1 g santelipuuöljyä, sekoitetaan 23 g polyetyleeniglykolia 300. Sitten lisätään 1,3 g kolloidista piidioksidia ja saatu geeli täytetään 0,3 g:n annoksina 5 cm²:n pusseihin, jotka on valmistettu toiselta puolelta polyeteenistä, jonka paksuus on 60 µm, ja toiselta puolelta kolmikerroksisesta alumiinikalvosta. Koostumuksella on sedatiivinen vaikutus.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että
 - sekoitetaan kasviuute, joka koostuu katajanmarjaöljystä, minttuöljystä, mesikkaöljystä, kiinanpuuöljystä, lääkesalviaöljystä, sumakkiöljystä tai rosmariiniöljystä, tai minttu-, rosmariini- ja lääkesalviaöljyn seoksesta, tai minttuöljyn ja eukalyptusöljyn seoksesta, tai muskattisalviaöljyn, rosmariiniöljyn ja laventiliöljyn seoksesta, tai katajanmarjaöljyn, sennanlehtiutteen, tervaleppäutteen ja raparperijuuriutteen seoksesta, tai sennanlehtiutteen, tervaleppäutteen ja raparperijuuriutteen seoksesta, mahdollisesti kantoaineen kanssa,
 - minkä jälkeen se laitetaan pussiin, joka koostuu termoplastisesta polymeerista tai selluloosasta ja joka päästää lävitseen aktiivisen aineosan, ja
 - sitten se varustetaan ihoon tarttuvalla laastarilla.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kasviuute sekoitetaan kantoaineena toimivan etyleeniglykolin, propyleeniglykolin ja/tai silikoniöljyn kanssa.
3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetään pussia, jonka termoplastinen materiaali koostuu polyolefiinista, polyvinyylilyhdisteistä tai niiden kopolymeereista, polyamideista tai polykarbonaateista.



Missing part

TUTKIMUSRAPORTTI

KÄÄNNÄ!

[illegible]